

L5 ANSWER 28 OF 37 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN
AN 1992:201150 CAPLUS

DN 116:201150

TI Stable aqueous solution of **piroxicam** and its preparation

IN Mito, Kazuo; Sekiguchi, Yoko

PA Fujikawa and Co., Ltd., Tokyo, Japan; Yuwa Shoji Y. K.

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 5 pp.

CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

FAN.CNT 1

| | PATENT NO. | KIND | DATE | APPLICATION NO. | DATE |
|------|----------------|------|----------|-----------------|----------|
| PI | JP 04018022 | A2 | 19920122 | JP 1990-121796 | 19900510 |
| PRAI | JP 1990-121796 | | 19900510 | | |

AB Stable aq. solns. of **piroxicam** (I) contg. I 0.1-0.5, water-sol. polymers selected from poly(ethylene glycol), polyvinylpyrrolidone, and poly(vinyl alc.) 3-5 or polysaccharides selected from hyaluronic acid, chitosan, and **chondroitin** sulfate Na salt 0.03-0.05, and surfactants selected from Tween 20, Tween 60, and Tween 80 0.03-0.05% (wt./vol.) in buffer solns. with pH 6.0-8.0 are prep'd. The aq. solns. are very stable and are useful for injections and eye drops. I (100 mg) and 5 g K-25 were dissolved in 80 mL 0.05M phosphate buffer soln. (pH 8.0) under heating at 70-80.degree., after addn. of 0.03 g Tween 20, phosphate buffer was added to give 100 mL soln. After storage at 40.degree. for 6 mo, the soln. did not show any change in absorbance.

⑫ 公開特許公報 (A) 平4-18022

⑤ Int. Cl. 5

A 61 K 31/54
9/08
31/54
47/32
47/34
47/36

識別記号

ABE
G
AAH
J
J
J

府内整理番号

7252-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C

④ 公開 平成4年(1992)1月22日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑥ 発明の名称 ピロキシカムの安定水溶液ならびにその製造法

⑦ 特願 平2-121796

⑧ 出願 平2(1990)5月10日

⑨ 発明者 三戸 和夫 千葉県船橋市金杉台1丁目3番12号204

⑩ 発明者 関口 陽子 東京都東村山市野口町4丁目42番36号

⑪ 出願人 藤川株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目3番3号

⑫ 出願人 有限会社ユーワ商事 東京都板橋区坂下1丁目38番2号

⑬ 代理人 弁理士 伊藤 武雄

明細書

1. 発明の名称

ピロキシカムの安定水溶液ならびにその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) N-(2-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-2H-1,2-ベンゾチアジン-5-カルボキシアミド-1,1-ジオキシド(一般名ピロキシカム) 0.1~0.5 W/V%、ポリエチレングリコール、ポリビニルビロリドン、ポリビニルアルコールからなる群より選ばれる水溶性高分子化合物3~5 W/V%またはヒアルロン酸、キト酸、コンドロイチン硫酸ナトリウムからなる群より選ばれる多糖類とを、pH 6.0~8.0の緩衝液に分散させ、加熱溶解せしめた後、0.03~0.05 W/V%相当量のツイーン20, 60あるいは80からなる界面活性剤を添加することを特徴とする請求項第1項記載のピロキシカムの安定水溶液の製造方法

5 W/V%相当量のポリエチレングリコール、ポリビニルビロリドン、ポリビニルアルコールからなる群より選ばれる水溶性高分子化合物あるいは0.03~0.05 W/V%相当量のヒアルロン酸、キト酸、コンドロイチン硫酸ナトリウムからなる群より選ばれる多糖類とを、pH 6.0~8.0の緩衝液に分散させ、加熱溶解せしめた後、0.03~0.05 W/V%相当量のツイーン20, 60あるいは80からなる界面活性剤を添加することを特徴とする請求項第1項記載のピロキシカムの安定水溶液の製造方法

3. 発明の詳細な説明

技術分野

本発明は、一般名ピロキシカムとして知られるN-(2-ピリジル)-2-メチル-4-ヒドロキシ-2H-1,2-ベンゾチアジン-5-カルボキシアミド-1,1-ジオキシドの安定な水溶液ならびにその製造方法に関するものである。

従来技術

ピロキシカムはLombardinoによって米国特許

第 3591584号に初めて記載された化合物で、慢性関節リュウマチ、変形性関節症、腰痛、肩関節周囲炎、頸肩症候群、外傷後、手術後および抜歯後の消炎、鎮痛等に広く使用されている非ステロイド系の抗炎症剤であるが、その投与方法は、ピロキシカムの水溶液化が困難と考えられ、今まで主として経口投与に限られていた。しかしながら、治療の目的が例えば鎮痛であるときは、その薬物の血中濃度を急速に高め、それによって鎮痛の効果を早めることが必要となる。この方法として非経口投与法が種々検討されてきた。しかしながら、ピロキシカムは一般に知られているように水に非常に溶け難く、例えば注射用水溶液として、すなわち、ピロキシカムの安定した水溶液を得ることが通常の方法では困難であった。この欠点に対処するために、これまでも二、三の試みがなされている。例えば、ヨーロッパ特許第 66458号には、アルギニンとリジンとのピロキシカムの塩が記載されており、ヨーロッパ特許第 66459号にはエチレンジアミン、モノエタノールアミン、

ジエタノールアミンとのピロキシカム塩が記載され、ヨーロッパ特許出願公開第177870号には50%の水、40%のエタノール及びこれに溶液の安定化剤として加えたN-メチルグルカミンからなる、ピロキシカムの有機溶媒を含んだピロキシカム水溶液が開示されている。また、公開特許公報(A) 平1-299230にはピロキシカムの医薬組成物水溶液及びその製造方法が記載されている。しかしながら、例えばヨーロッパ特許第 66458号、ヨーロッパ特許第 66459号はピロキシカムの塩であり、ヨーロッパ特許出願公開第177870号はピロキシカムの水溶液ではあるが、大量の有機溶液を含有しており、注射用としては好ましくない。公開特許公報(A) 平1-299230はピロキシカムの凍結乾燥物の製造方法であり、また、ピロキシカムの水溶液の製造方法も記載されているが、その液性はアルカリ性で、注射用として使用する場合は望ましくなく、また、必要な長期安定性が記載されていない。

発明が解決しようとする問題点

そこでピロキシカム自身の水溶液で経口投与のみならず、非経口投与に適し且つ長期安定性に優れた水溶液ならびにその工業的有利な製造法が要望されており、かかる課題にこたえることが本発明目的である。

問題点を解決するための手段

本発明に従えば上記目的が

(1) ピロキシカム 0.1~0.5 W/V%、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールからなる群より選ばれる水溶性高分子化合物 3~5 W/V% またはヒアルロン酸、キト酸、コンドロイチン硫酸ナトリウムからなる群より選ばれる多糖類 0.03~0.05 W/V%、ツイーン20、ツイーン60およびツイーン80からなる群より選ばれる界面活性剤 0.03~0.05 W/V% および pH 6.0~8.0の酸緩衝器となるピロキシカムの安定水溶液、ならびに

(2) 0.1~0.5 W/V%相当量のピロキシカムと、3~5 W/V%相当量のポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールか

らなる群より選ばれる水溶性高分子化合物または 0.03~0.05 W/V%相当量のヒアルロン酸、キト酸、コンドロイチン硫酸ナトリウムからなる群より選ばれる多糖類とを、pH 6.0~8.0の緩衝液に分散させ、加熱溶解せしめた後、0.03~0.05 W/V%相当量のツイーン20、ツイーン60あるいはツイーン80からなる界面活性剤を添加することを特徴とするピロキシカムの安定水溶液の製造方法により達成せられる。

本発明者らは水難溶性のピロキシカムを塩に変えることなく、水に溶解せしめるべく研究を続けた結果、極めて限られた水溶性高分子化合物あるいは多糖類のみが溶解補助剤として有用であり、それら以外の溶解補助剤では例えピロキシカムが一旦溶解しても容易に結晶析出、沈殿を生じ清澄かつ安定な水溶液が得られないことを見出した。ピロキシカムの溶解補助剤として有効であることの見出された水溶性高分子化合物はポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよびポリビニルアルコールであり、また多糖類はヒアルロン

酸、キト酸およびコンドロイチン硫酸ナトリウムである。注射液あるいは点眼液などに用いられるピロキシカム水溶液の有効成分濃度は通常 0.1～0.5 W/V%であり、水に対し所定量のピロキシカムを溶解せしめる場合、溶解補助剤の前記水溶性高分子化合物は 3～5 W/V%相当量で、また多糖類では 0.03～0.05 W/V%相当量で充分有効なことが見出された。溶剤としては pH 6.0～8.0 の緩衝液が使用せられるが、特に好適な緩衝液は 0.5M～0.01M リン酸緩衝液、或中 0.05M リン酸緩衝液である。勿論所望により、酢酸、ホウ酸緩衝液等も好ましく使用せられる。

本発明では、ピロキシカムと前記水溶性高分子化合物又は多糖類の各々所定量を、pH 6～8 の緩衝液中に分散させ、加熱溶解させることにより、ピロキシカムの清澄、安定な水溶液を得ることができる。尚、本発明においては得られたピロキシカム水溶液の長期保存安定性を目的としてツイーン20、ツイーン60あるいはツイーン80からなる界面活性剤が 0.03～0.05 W/V%の濃度で添加せ

しめられる。

この様にして得られる本発明のピロキシカム水溶液は室温～40℃において 6ヶ月以上の長期保存でも安定であり、注射液、点眼液等の医療組成物として有用である。

以下実施例により本発明を説明する。

実施例 1 ピロキシカム水溶液の処方①

100mgのピロキシカムを 0.05M-リン酸緩衝液 (pH 8.0) 80ml 及びポリビニルピロリドン (K-25) 5g を加え、70～80℃まで加熱溶解し、0.05gのツイーン20を加え、冷後、上記リン酸緩衝液にて 100ml とし、水溶液を得る。

実施例 2 ピロキシカム水溶液の処方②

100mgのピロキシカムをヒアルロン酸 (KW-20) 0.05%の 0.05M-リン酸緩衝液 (pH 7.0) 80ml に分散し、70～80℃にて加熱溶解後 0.03g のツイーン80を加え、冷後上記リン酸緩衝液を加えて、100ml とし、水溶液を得る。

実施例 3 ピロキシカム水溶液の処方③

500mgのピロキシカム及び 5g の PEG 4000 を 0.05M-リン酸緩衝液 (pH 7.5) 80ml に加え、70～80℃まで加熱溶解し 0.05g のツイーン20を加え、冷後上記リン酸緩衝液を加えて、100ml とし、水溶液を得る。

安定性試験

室温に放置した実施例 1 及び 2 の各水溶液を 0.01N-塩酸メタノール溶液にて、100倍希釈し、実施例 3 については 500倍に希釈し、吸光度測定法により 334nm 吸光度を経時的に測定することにより、溶液の安定性を確認した。比較には測定の都度同じ濃度となるようにピロキシカムの原末を同じ溶液で調製したものと比較液として用いた。又、各水溶液を 40℃ 中に放置したものについても同様に安定性を試験した。その各水溶液の結果をそれぞれ図 1～図 6 に示した。

図から明らかな通り本発明の水溶液は室温放置、40℃ 放置いずれの場合も、測定の都度調整

された水溶液と変わらぬ吸光度（測定誤差範囲内）を示し本発明の水溶液が極めて安定であることを示している。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図は実施例 1 の水溶液を室温放置したもの、第 2 図は実施例 1 の水溶液を 40℃ に放置したもの、第 3 図は実施例 2 の水溶液を室温放置したもの、第 4 図は同じく 40℃ に放置したもの、第 5 図は実施例 3 の水溶液を室温放置したもの、第 6 図は同溶液を 40℃ に放置したものの、ピロキシカムの経時的变化を示す図で、縦軸に吸光度を、また横軸に保存日数を示す。

特許出願代理人

弁理士 伊藤 武雄



図面の添

図1：実施例1 室温に放置したもの

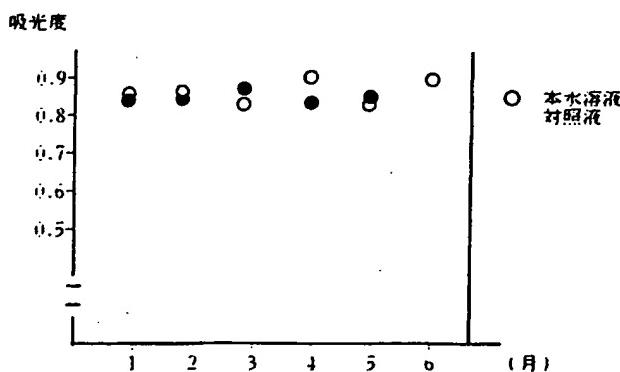


図2：実施例1 40°Cに放置したもの

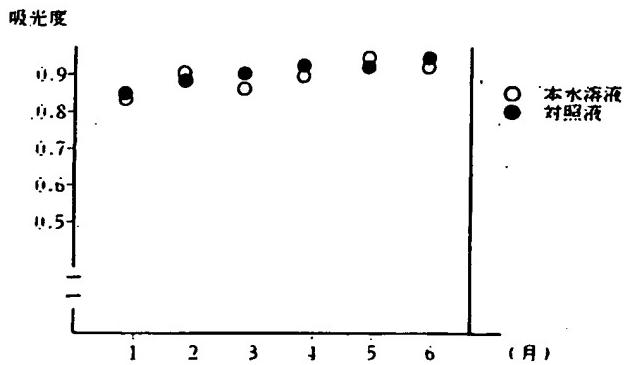


図3：実施例2 室温に放置したもの

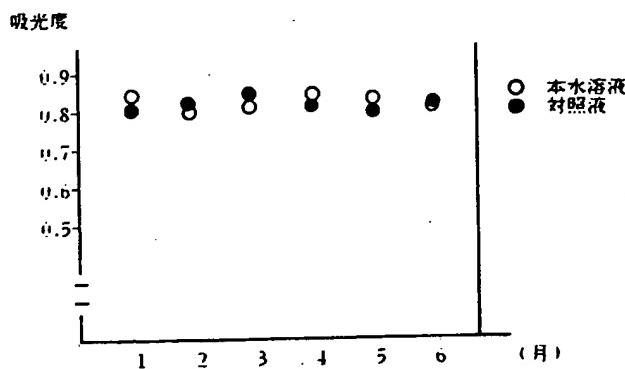


図4：実施例2 40°Cに放置したもの

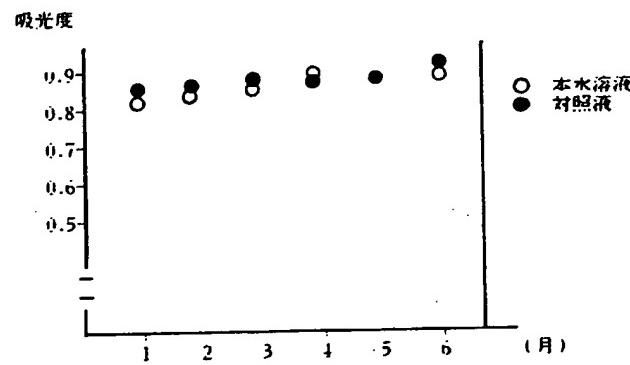


図5：実施例3 室温に放置したもの

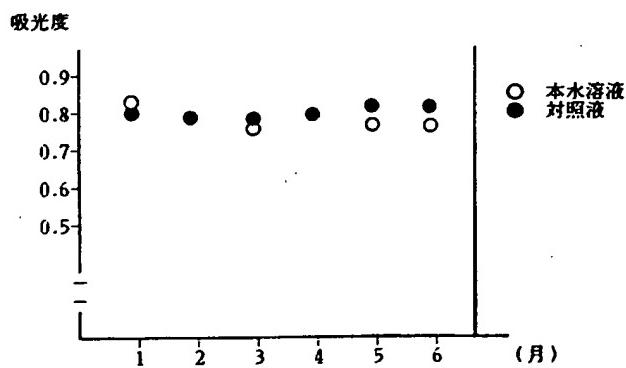
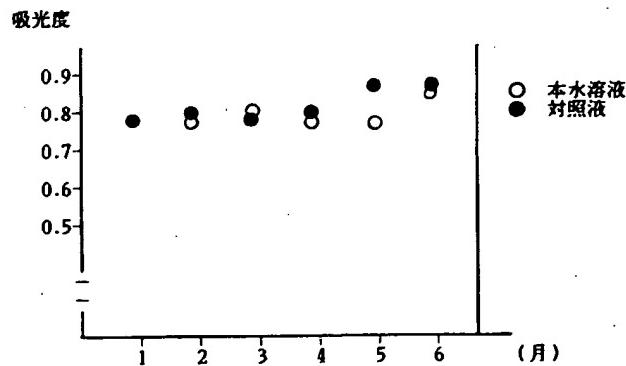


図6：実施例3 40°Cに放置したもの



手続補正書(方式)

平成2年12月14日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成2年特許願第121796号

2. 発明の名称

ピロキシカムの安定水溶液ならびにその製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町三丁目

3番3号

名称 藤川株式会社

代表者 藤川 芳男 (ほか1名)

4. 代理人

住所 大阪市中央区北浜東1番15号

ビル・リバーセンター6階

氏名 弁理士(6871)伊藤 武雄

5. 補正により増加する請求項の数

2.12.17

6. 補正の対象

代理権を証明する書面及び適正な図面

7. 補正の内容

別紙の通り

図1～図4（適正な用紙を用い濃厚な黒色で
鮮明に描いた全図）

8. 前記以外の補正をする者

住所 東京都板橋区坂下1丁目38番2号

名称 有限会社ユーワ商事

代表者 田中 勉